

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration (Half Maximal Effective Concentration)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mg	Milligramm
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
nM	Nanomolar
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RET	Rearranged During Transfection
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selpercatinib
Handelsname:	Retsevmo®
ATC-Code:	L01EX22
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17533568	EU/1/20/1527/006	40 mg	56 Hartkapseln
17533574	EU/1/20/1527/007	40 mg	168 Hartkapseln
17533580	EU/1/20/1527/010	80 mg	56 Hartkapseln
17533597	EU/1/20/1527/011	80 mg	112 Hartkapseln
PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das RET-Gen

Es handelt sich beim RET-Gen (RET, Rearranged During Transfection) um ein Proto-Onkogen, das auf dem Chromosom 10 lokalisiert ist und welches für die RET-Kinase in der Zellmembran kodiert, die oft in Epithelzellen exprimiert wird [1].

In der Embryonalentwicklung wird das RET-Gen stark exprimiert und ist an der Steuerung der Differenzierung und Proliferation verschiedener Zelltypen beteiligt. Die Expression des RET-Gens im adulten Gewebe ist im Vergleich zu der im embryonalen Gewebe verringert [2].

Bei der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase (im Folgenden: RET-Kinase) handelt es sich um ein glykosyliertes Transmembranprotein. Die extrazelluläre Bindung eines Liganden-Co-Rezeptor-Komplexes an die RET-Kinase führt zu einer Dimerisierung der RET-Kinase und anschließend zu einer Autophosphorylierung intrazellulär gelegener Tyrosinreste. Hierdurch erfolgt eine Aktivierung verschiedener nachgeschalteter Signaltransduktionswege, die an der Steuerung der Zellproliferation und -differenzierung beteiligt sind [2].

Genetische Veränderungen im RET-Gen sind von Bedeutung für die Entstehung verschiedener solider Tumore [2]. Das RET-Gen kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und darüber das Krebszellwachstum begünstigen [2, 3]:

1. über chromosomale Translokationen, die Fusionsgene erzeugen, die die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als **RET-Fusionen**). Dadurch werden onkogene Hybridproteine produziert, welche die RET-Kinase-Domäne mit der dimerisierbaren Domäne eines Partnerproteins fusionieren. Dies führt zu einer konstitutiven Dimerisierung und anschließenden Autophosphorylierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, wodurch diese ligandenunabhängig, konstitutiv aktiviert wird [4]. Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u. a. Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase) und der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3-Kinase), welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge hat [3].
2. über Punktmutationen im RET-Gen (im Folgenden bezeichnet als **RET-Mutationen**) und Indels (Insertionen und Deletionen) [3], die ebenfalls zu einer konstitutiven Aktivierung der RET-Kinase führen. Auch in diesen Fällen sind die nachgeschalteten Signaltransduktionswege dauerhaft aktiviert, sodass das Überleben und die Proliferation von Tumorzellen begünstigt werden [5].

RET-Fusionen treten als onkogene Treiber u. a. beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen als auch zahlreichen weiteren soliden Tumoren unabhängig von deren Lokalisation oder Histologie auf [5-8]. RET-Mutationen spielen bei der Entstehung der medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) eine zentrale Rolle [9].

Selpercatinib

Selpercatinib ist ein niedermolekularer, oral zu verabreichender, hochselektiver Inhibitor der RET-Kinase [10] und konkurriert mit Adenosintriphosphat (ATP) um dessen Bindungsstelle. Der Wirkstoff inhibiert sowohl den Wildtyp der RET-Kinase als auch die mutierte RET-Kinase. Experimentelle Modelle zeigen eine Aktivität von Selpercatinib im nanomolaren Bereich gegenüber der mutierten RET-Kinase (einschließlich der Produkte von Genfusionen und Punktmutationen), während es kaum zur Inhibition anderer Tyrosinkinasen kommt [11]. Die hohe Selektivität von Selpercatinib konnte sowohl in vitro als auch in vivo beobachtet werden. In vitro wirkte Selpercatinib toxisch auf humane Krebszelllinien aus unterschiedlichen Tumortypen, die entweder RET-Fusionen oder RET-Mutationen aufwiesen; die mittlere effektive Konzentration (EC₅₀) lag im Bereich von 10 nM oder weniger. Im Mausmodell inhibierte Selpercatinib das Tumorwachstum von implantierten murinen Krebszelllinien, die RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen aufwiesen. Bei Xenotransplantationen im Mausmodell inhibierte Selpercatinib das Wachstum von humanen Tumoren mit RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen [10]; auch konnte eine intrakranielle Anti-Tumoraktivität von Selpercatinib gezeigt werden [10, 11].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2. ^b	nein	04. Juni 2026	B
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist die Zulassungserweiterung auf Kinder von 2 bis <12 Jahren.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen sind der Fachinformation von Selpercatinib entnommen (Stand: Juni 2026) [10].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.	21. Juni 2022
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist). Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.	04. Juni 2026
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.	04. Juni 2026
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen sind der Fachinformation von Selpercatinib entnommen (Stand: Juni 2026) [10].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Darstellung der in den Abschnitten 2.1 und 2.2 geforderten Angaben wurde die Fachinformation von Selpercatinib (Stand: Juni 2026) herangezogen und es wurde eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Knowles PP, Murray-Rust J, Kjær S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, et al. Structure and Chemical Inhibition of the RET Tyrosine Kinase Domain. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(44):33577-87.
2. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):173-86.
3. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.
4. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(4-5):441-67.
5. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crino L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:27-36.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
7. Landa I, Ibrahimipasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66.
8. Desilets A, Repetto M, Yang SR, Sherman EJ, Drilon A. RET-Altered Cancers-A Tumor-Agnostic Review of Biology, Diagnosis and Targeted Therapy Activity. *Cancers (Basel)*. 2023;15(16).
9. Karges W, Brabant G. Thyroid cancer – clinical data and diagnostics. *Der Onkologe*. 2010;16(7):657-65.
10. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
11. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(9):813-24.